



TITLE:

低分子ペプチド経腸栄養剤の栄養 評価に関する基礎的・臨床的研究 (II) T-330の臨床応用とエレンター ル®との比較

AUTHOR(S):

小林, 展章; 谷村, 弘; 稲本, 俊; 佐藤, 友信; 日笠, 頼則;
瀬戸山, 元一; 向原, 純雄; 三根, 康毅

CITATION:

小林, 展章 ...[et al]. 低分子ペプチド経腸栄養剤の栄養評価に関する基礎的・臨床的研究
(II) T-330の臨床応用とエレンタール®との比較. 日本外科宝函 1984, 53(1): 133-144

ISSUE DATE:

1984-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208747>

RIGHT:

低分子ペプチド経腸栄養剤の栄養評価に関する

基礎的・臨床的研究 (Ⅱ)

T-330 の臨床応用とエレンタール®との比較

京都大学医学部外科学教室第2講座

小林 展章, 谷村 弘, 稲本 俊, 佐藤 友信, 日笠 頼則

舞鶴市民病院外科

瀬戸山元一, 向原 純雄, 三根 康毅

〔原稿受付: 昭和58年10月7日〕

Experimental and Clinical Evaluation of Small Peptides as a Nitrogen Source in Enteral Nutrition (II) Clinical Application of T-330 and a Comparative Study with Elental®

NOBUAKI KOBAYASHI, HIROSHI TANIMURA, TAKASHI INAMOTO, TOMONOBU SATO
and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA and YASUTAKE MINE

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

The clinical usefulness of T-330, a new enteral nutrient, containing di- and tripeptides as a nitrogen source was studied in 23 patients who could not take food orally and/or were under moderate stress postoperatively.

Adverse effects such as diarrhea were less frequent compared to those observed with currently administrated diets.

Analysis of urinary nitrogen compounds and serum amino acid revealed that serum protein and albumin significantly increased. Satisfactory results were obtained in protein metabolism in T-330 administered patients in crossover comparative study with an elemental diet that contained amino acid mixture as a nitrogen source.

It was concluded that T-330 could be administered to the malnourished patient, and that its safety and efficacy was equivalent to that of Elental.

Key words: Small Peptide, Crossover study, T-330, Elemental diet, Nitrogen metabolism.

索引語: 低分子ペプチド, 比較交叉試験, T-330, 成分栄養剤, 窒素代謝.

Present address: Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

外科領域における栄養管理の重要性は、最近特に注目され、種々の進歩、発展がみられたが、その投与経路には大別して、静脈栄養法と経腸栄養法とがある。静脈栄養法では、腸管の吸収能を全く必要とせず、強制的に高カロリーを投与でき、優れた治療効果を期待できる反面、輸液セットおよび皮膚刺入部位の滅菌的な管理など、その維持操作が煩雑であり、時には敗血症などの重篤な合併症を惹き起こすことがある^{9,20)}。それに対して、経腸栄養法は、腸管を通して栄養を補給するという生理的な方法であり、管理の面でも静脈栄養法に比べて遙かに容易で安全である。近年いわゆる elemental diet を始め、その欠点を補いつつ種々の特徴を持った経腸栄養剤が続々と開発されている^{5,15, 18, 26, 27, 28)}。我々は、今回、(1)吸収が速い^{1,13)}、(2)吸収されるアミノ酸のバランスがよい²³⁾、などの特徴を有している低分子ペプチドを窒素源として用いた経腸栄養剤 T-330 [テルモ[®]] を、上部消化管手術症例、経口摂取不能例の栄養管理の目的に使用し、栄養効果、安全性、使い易さなどから、その経腸栄養剤としての有用性について検討した。

I. 対象と方法

臨床的検討を行った T-330 の成分組成を Table 1 に示す。本剤の単独投与で患者の必要とする栄養成分を十分に与えることが可能であるように、各種の栄養素がそのバランスを考慮して配合されている。

本剤の最大の特徴である窒素源は、卵白を酵素的に加水分解して得られた平均分子量330で、ジペプチドないしトリペプチドを70%以上含む低分子ペプチドである。この低分子ペプチドのアミノ酸組成比は卵白のそれとほぼ同一である (Table 2)。

糖質として用いているデキストリンは、吸収性と浸透圧を考慮して平均分子量1000でかつ分子量分布幅の小さなものを選び、脂質としては、必須脂肪酸の供給面から、リノール酸含量の多い大豆油とコーン油を1:1に混合してある。総カロリーに占めるリノール酸量は4.9%であり、長期に使用した場合にも、吸収障害を除けば、必須脂肪酸欠乏症は発現し難いと思われる^{19, 25)}。

その他に、各種電解質、トレースエレメント、ビタミン類が配合されており、特にビタミンは、術後異化期に消費が増大すると言われているビタミン B₆, C, A にも配慮が加えてある^{6,11)}。

本剤 100 g は 410 kcal に相当する細粒で溶け易く、

kcal/N 比は175である。

1. 全般的有用性と安全性の検討に際して、対象とした症例は、消化管手術後の栄養管理を目的とした12例と、術前栄養補給、外傷による経口摂取不能例それぞれ1例の計14例である (Table 3)。年齢は39~78歳で平均60.3歳、男性が10例、女性が4例であった。

投与濃度は 0.5 kcal/ml で開始し、2~3日間で1 kcal/ml の維持濃度となるようにした。投与速度は原則として 100 ml/hr とし、症状により増減した。その結果、投与期間は4~51日、平均11.4日、最高投与カロリーは 1200~2460 kcal/day、平均 1564 kcal/day であった。

Table 1. T-330 成分組成 (100 g 中)

卵白加水分解物* (低分子ペプチド)	15.0 g
デキストリン	72.0 g
脂肪 (大豆油 : コーン油 = 1 : 1)	5.0 g

電 解 質		
Na	300 mg	(13.0 mEq)
K	300 mg	(7.7 mEq)
Cl	600 mg	(16.9 mEq)
Ca	300 mg	(7.5 mEq)
P	200 mg	
Mg	86 mg	(3.5 mEq)
Fe	2.9 mg	(0.05 mEq)
Zn	1.5 mg	(0.05 mEq)
Mn	0.6 mg	(0.02 mEq)
Cu	0.2 mg	(0.006 mEq)

ビ タ ミ ン	
パルミチン酸レチノール	1000 IU
塩酸チアミン	1.0 mg
リボフラビン	1.0 mg
塩酸ピリドキシン	1.0 mg
シアノコバラミン	2 μg
アスコルビン酸	200 mg
コレカルシフェロール	100 IU
酢酸トコフェロール	30 IU
フィトナジオン	0.5 mg
ニコチン酸アミド	10 mg
パントテン酸カルシウム	2.0 mg
葉酸	0.2 mg
ビオチン	50 μg
塩化コリン	20 mg
イノシトール	20 mg
グリセリン	1.0 g
グリセリン脂肪酸エステル	1.0 g

*卵白加水分解物: 平均分子量 330

ジないしトリペプチド 70%以上
遊離アミノ酸 10%以下

Table 2. 卵白および卵白加水分解物(低分子ペプチド)のアミノ酸組成

	卵白 wt %	低分子ペプチド wt %
L-スレオニン	4.31	4.47
L-メチオニン	3.73	3.98
L-バリン	6.86	6.44
L-ロイシン	8.43	8.65
L-イソロイシン	5.29	6.37
L-フェニルアラニン	6.27	6.21
L-リジン	6.76	7.18
L-トリプトファン	1.57	1.97
L-ヒスチジン	2.55	2.44
L-シスチン	3.04	2.21
L-チロシン	2.84	4.05
L-アルギニン	5.59	5.83
L-プロリン	3.82	3.27
L-アラニン	5.88	5.35
L-セリン	6.27	6.51
グリシン	3.53	3.33
L-グルタミン酸	13.43	12.59
L-アスパラギン酸	9.41	9.45

6N HCl 中にて 110°C 24hr 完全加水分解, L-トリプトファンのみ 3N-メルカプトエタンスルホン酸中にて 110°C 24hr 加水分解 HITACHI 835 型アミノ酸分析器にて測定

経腸栄養剤投与中は, 経口摂取や脂肪乳剤・アミノ酸輸液の投与は最低限に留め, 併用する場合は総投与カロリーの30%以下とした. 投与経路は, 全例, その先端の留置部分を十二指腸あるいは空腸としたチュー

ブを用いて行い, 原則として自然滴下法で投与した.

これら術後症例に関しては, 術前, 術後投与前, 投与終了時, 他の症例は投与前, 投与後に, 病院における中央検査室にて, 血液一般, 血清生化学検査(血清総タンパク, アルブミン, GOT, GPT, γ -GTP, LAP, BUN, クレアチニン), 血清電解質測定 (Na, K, Cl, Ca, P, Mg) を行った.

症例 4, 6, 7, 12 については, 投与前後の血清アミノグラムをスルホサリチル酸にて除タンパク後, アミノ酸自動分析器 (HITACHI 835 型) にて測定した.

また, 術後の12症例については, 投与期間中, 尿中の尿素窒素(ジアセチルモノオキシム法), クレアチニン窒素(ヤッヘ反応)を測定し, 体タンパクの代謝を反映すると言われている²¹⁾ クレアチニン窒素/尿素窒素の比を求めた.

臨床効果の判定は, 栄養改善度, 概括安全度, 使い易さについて評価し, それに基いて有用性についての総合評価を主治医の判断で行った.

2. さらに, 臨床効果の客観的評価を行うために, elemental diet (エレンタール®, 森下・味の素) との crossover 比較試験を行った.

対象とした症例は, 胃癌, 胃平滑筋肉腫などに対し胃全摘または胃亜全摘術を施行した 9 例(症例15~23)である (Table 4). 年齢は44~72歳で平均59.0歳, 男性が3例, 女性が6例であった. T-330 またはエレンタールのいずれを先行させるかを封筒割付法で無作為に決定した.

Table 3. 低分子ペプチド経腸栄養剤 T-330 の臨床使用症例

No.	症 例	性 別	年 齢	原 疾 患	術 式	投 与 目 的	投与期間 (日)	最高投与 カロリー (kcal)
1	G.M.	男	50	胃 潰 瘍	胃 切 除	術後栄養管理	5	1200
2	K.K.	男	64	胃 潰 瘍	胃 切 除	術後栄養管理	6	1600
3	S.O.	男	39	胃 潰 瘍	胃 切 除	術後栄養管理	6	1640
4	A.S.	男	45	十二指腸穿孔	胃 切 除	術後栄養管理	10	1230
5	M.K.	男	77	胃 癌	胃 切 除	術後栄養管理	8	1200
6	Y.N.	女	66	胃 癌	胃 切 除	術後栄養管理	8	2460
7	T.Y.	女	52	胃 癌	胃 切 除	術後栄養管理	14	1230
8	Y.O.	男	64	胃 癌	胃 切 除	術後栄養管理	4	1640
9	Y.K.	女	78	胃 癌	胃 切 除	術後栄養管理	4	1640
10	K.T.	男	71	胃 癌	胃 切 除	術後栄養管理	8	1230
11	T.K.	男	71	結 腸 癌	右半結腸切除	術後栄養管理	11	2400
12	H.M.	女	58	肝 内 結 石	胆管空腸吻合	術後栄養管理	4	1230
13	H.H.	男	52	食 道 癌	—	術前栄養管理	20	2000
14	S.O.	男	57	頸 椎 損 傷	—	経口摂取不能	51	1200

Table 4. T-330 とエレンタールの Crossover 比較試験施行症例

No.	症 例	性別	年齢	原 疾 患	術 式	投 与 経 過
15	M.H.	男	52	胃 癌	胃垂全摘	
16	C.F.	女	58	胃 癌	胃垂全摘	
17	T.F.	男	56	胃 平滑筋肉腫	胃 全 摘	
18	C.T.	女	64	胃 噴 門 部 癌	胃 全 摘	
19	M.K.	女	44	胃部悪性リンパ腫	胃垂全摘	
20	S.W.	女	63	胃 癌	胃 全 摘	
21	C.M.	男	72	胃 癌	胃垂全摘	
22	A.M.	女	55	胃 癌	胃 全 摘	
23	K.T.	女	67	胃 癌	胃垂全摘	

□ T-330 ▨ エレンタール

投与方法は、術中に先端が空腸に位置するように留意したチューブより、術後排ガスが認められた時点から投与開始し、維持カロリーである 1200~1600 kcal 前後に到達した後、2~4日間維持し、他方の薬剤にクロスさせて、ほぼ同じカロリーを4日間以上投与した (Table 4 右端)。

一般臨床効果検討例と同様に、24時間蓄尿から7ml を採取し、尿中総窒素(マイクロケルダール法)、クレアチニン窒素(ヤッヘ反応)を測定し、また、手術後経腸栄養開始前、経腸栄養剤の投与カロリーが最終標準投与カロリーの70%以上で 1200 kcal/day 以上になった時点、および3日毎に採血し、投与終了時にも採血しそれぞれの時期の血清アミノグラムを測定した。

II. 成 績

1. 栄養改善率

低分子ペプチド経腸栄養剤 T-330 の一般臨床使用 14症例における栄養改善度は Table 5 に示す如くで、1日平均 1564 kcal, 11.4日の投与では、術後早期栄養補給の目的で使用された12例では、栄養改善率91.7%であり、全体としても中等度改善8例、軽度改善5例、不変1例で、栄養改善率は14例中13例、92.6%と極めて良好であった。

まず、食道癌の術前栄養管理に用いた症例13と外傷による経口摂取不能例に用いた症例14を、代表例とし

て呈示する。

症例13は、52歳の男性で、食道癌の術前 ⁶⁰Co 照射療法・ブレオマイシンによる化学療法併用時の栄養補給を目的として、T-330 による経腸栄養を施行した。維持量は 2000 kcal で20日間投与した (Fig. 1)。⁶⁰Co 照射や制癌剤の投与にもかかわらず、血清総タンパク、アルブミンは、それぞれ 6.3 から 7.6 g/dl, 3.2 から 4.6 g/dl と著明に上昇し、投与前の異常低値が正常値に復した。GOT, GPT, LAP, LDH も大きな変化はなく、正常範囲に保たれて、食道癌の術前の照射療法、化学療法時の栄養補給に著効を奏した1例である。

症例14は、57歳、男性で、頸椎損傷のため経口摂取不能となり、T-330 による経腸栄養のみで51日間維持した。維持量は 1200 kcal/day であった (Fig. 2)。投与期間中血清総タンパクは良好に維持され、投与前 4.9 g/dl から投与後 5.6 g/dl と上昇した。24日目に GPT の一過性上昇がみられたが、投与継続中に低下した。投与後期で Na, Cl の低下がみられたが、投与を続けたところ、38日目より回復した。2ヶ月に近い投与期間中に T-330 によると思われる副作用は見られず、順調に経過した。

2. 臨床検査値の変動

術前、投与前、投与後の血清生化学および血清電解質のデータを Table 6 に示す。前述の症例 13, 14は術後症例とは異なるので、臨床検査値の平均および標準

Table 5. 低分子ペプチド経腸栄養剤 T-330 の臨床効果 (14症例)

栄養改善度		概 括 安 全 度		使 ち 易 さ		総 合 判 定	
	例数		例数		例数		例数
著 明 改 善	0	副 作 用 な し	11	極 め て 使 い 易 い	0	極 め て 有 用	0
中 等 度 改 善	8	軽 度 副 作 用	3	か な り 使 い 易 い	2	か な り 有 用	8
軽 度 改 善	5	副作用のため減量	0	使 い 易 い	12	や や 有 用	5
不 変	1	副作用のため中止	0	どちらとも言えない	0	どちらとも言えない	1
悪 化	0			使 い に く い	0	有 用 性 な し	0
判 定 不 能	0						

偏差の集計から除外した。

1) 血清タンパクおよびアルブミン

血清総タンパクは、 6.2 ± 0.6 (Mean \pm SD) g/dl から 6.9 ± 0.7 g/dl と有意 ($p < 0.05$) に上昇し、アルブミンも、 3.7 ± 0.5 g/dl から 3.9 ± 0.5 g/dl と投与後上昇した (Fig. 3).

2) 肝機能検査

GOT, GPT, γ -GTP, LAP は、術後上昇傾向を示したが、正常範囲に保たれた。しかし、LDH は変化が見られなかった。

3) BUN, クレアチニン

BUN, クレアチニンとも正常値範囲で推移した。

4) 血糖値

血糖値も変動は殆んどなかった。

5) 血清中性脂肪, 総コレステロール

中性脂肪は殆んど変化せず、総コレステロールは、術後低下傾向を見たが、投与前後では変化しなかった (Fig. 4).

6) 血清電解質

カリウムが投与後上昇傾向がみられたが、正常範囲

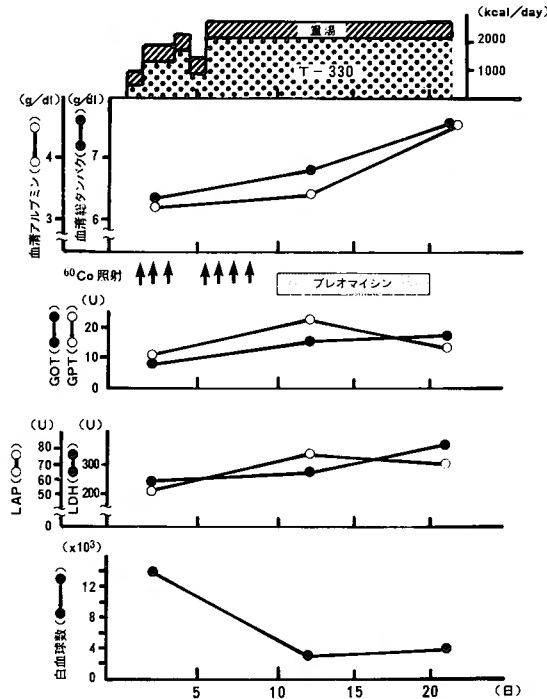


Fig. 1. 症例13, 52歳男性
食道癌 (^{60}Co 照射療法, プレオマイシン化学療法施行)

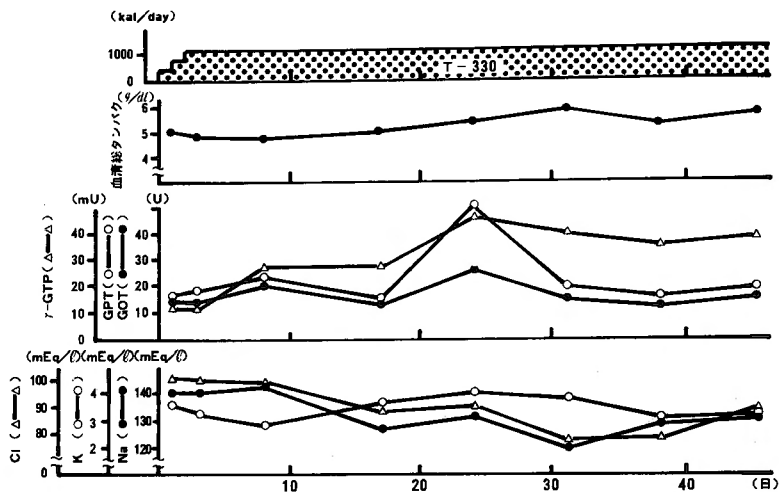


Fig. 2. 症例14, 57歳男性
頸椎損傷 (経口摂取不能)

Table 6. 術後および T-330 投与後の臨床検査値 (12症例)

検 査 項 目	単 位	術 前	投 与 前	投 与 後
ヘマトクリット値	%	36.8±4.6	33.7±4.1	33.3±3.2
赤 血 球 数	×10 ⁴ /mm ³	417±37	374±41	372±39
白 血 球 数	×10 ³ /mm ³	7.0±2.0	9.4±4.5	6.5±1.9
総 タ ン パ ク	g/dl	6.8±1.4	6.2±0.6	6.9±0.7
ア ル ブ ミ ン	g/dl	4.1±0.9	3.7±0.5	3.9±0.5
G O T	IU/l	15±5	18±10	22±9
G P T	IU/l	12±5	17±11	24±13
γ-GTP	IU/l	16±17	16±20	42±39
L D H	IU/l	135±81	108±26	111±53
L A P	IU/l	83±51	59±32	126±85
中 性 脂 肪	mg/dl	108±35	105±59	119±38
総コレステロール	mg/dl	187±47	136±46	124±36
B U N	mg/dl	15±4	13±5	17±5
クレアチン	mg/dl	1.1±0.1	0.8±0.1	0.8±0.2
血 糖 値	mg/dl	90±10	110±15	91±12
Na	mEq/l	141±1	137±3	138±4
K	mEq/l	4.2±0.4	4.2±0.5	4.6±0.5
Cl	mEq/l	105±3	100±4	102±4
Ca	mg/dl	8.7±0.7	8.4±0.5	8.9±0.7
P	mg/dl	3.7±0.6	3.1±0.6	3.6±0.9
Mg	mg/dl	2.7±0.1	2.4±0	2.7±0.2

Mean±SD

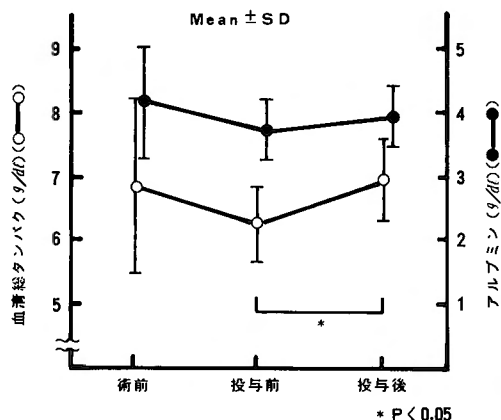


Fig. 3. 血清総タンパクおよびアルブミン値の変動

に留っており、他の電解質についても殆んど変化せず、正常値を保っていた。なお、Na が長期間投与症例で一時低下がみられたが、投与を継続すると再上昇した。

7) 血清アミノグラム

症例 4, 6, 7, 12 の 4 症例において、投与前後の血清アミノグラムを測定した (Fig. 5)。投与後アラニンが上昇傾向を示した他は大きな変化はなく、ほぼ正常な値を示した。

8) 尿中排泄窒素量

体タンパク代謝を反映するといわれているクレアチニン窒素/尿素窒素・比を求めた²¹⁾。各日の平均と、2 日毎の平均から求めた傾向曲線から全体像をみると、投与開始後 3 日目まで上昇して、その後、一定の値を推移した (Fig. 6)。

3. Crossover 比較試験の成績

T-330 とエレンタルの crossover 比較試験の施行例は 9 例である。このうち、2 剤の crossover が完

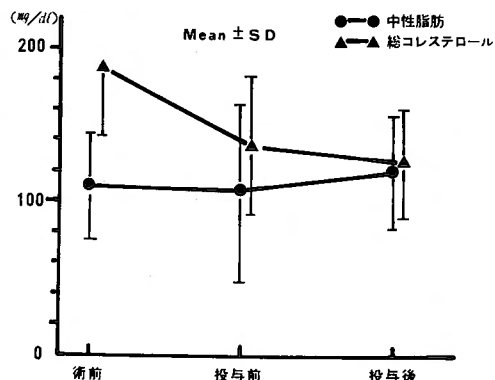


Fig. 4. 血清中性脂肪、総コレステロール値の変動

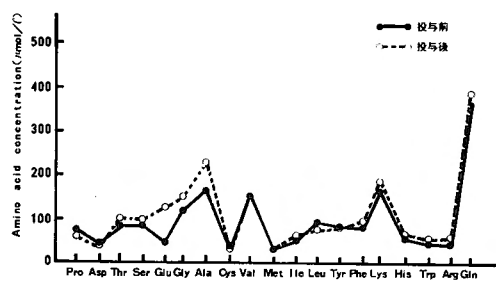


Fig. 5. T-330 投与前後の血清アミノグラム

全に行われたのは、症例15から症例20までの 6 例である。症例21は術後合併症のため投与が中止され、症例 22, 23 はエレンタルによる下痢などの症状が強いために投与が継続できず、完全な crossover とはなり得なかった症例である。完全な crossover が施行された 6 例のうち、3 例は T-330 を先に、残り 3 例はエレンタルを先に投与した (Fig. 7, Table 4)。

1) 血清アミノグラムの比較

投与前値を100として、これに対して T-330 またはエレンタル投与後の変動率を計算し、各アミノ酸分

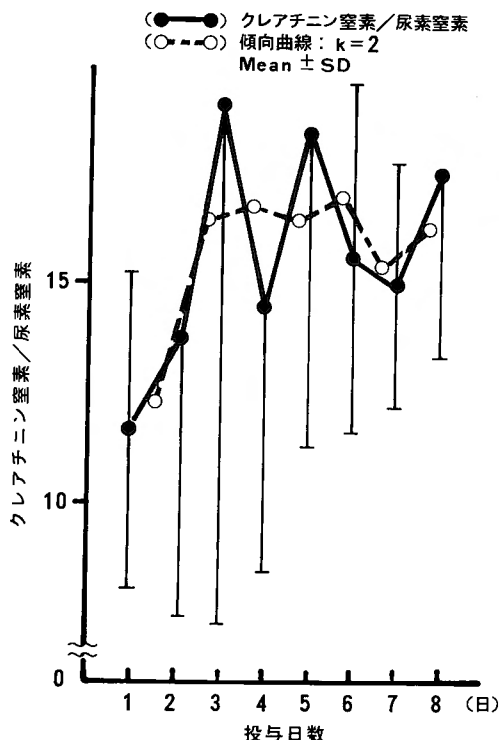


Fig. 6. 尿中クレアチニン窒素/尿中尿素窒素・比の変動

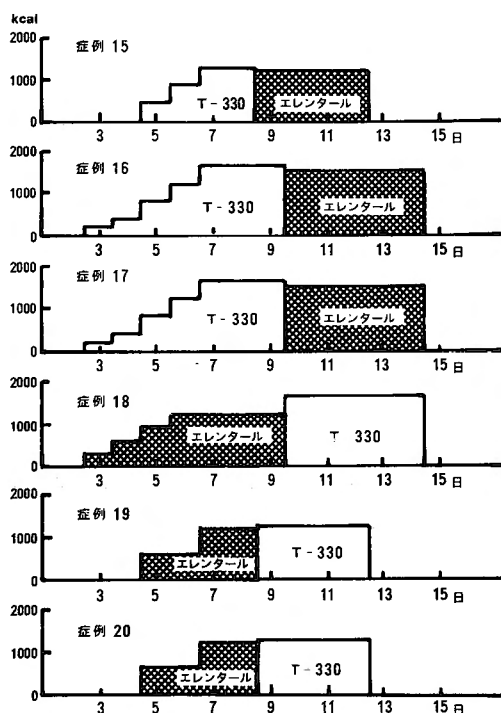


Fig. 7. Crossover 比較試験

T-330 とエレンタールの投与量と投与期間

画の平均値を图示すると、全体としてみても、また、各分画中グリシン (Gly), アラニン (Ala), グルタミン (Glu) およびアンモニア量において、エレンタール投

与時に比較して、T-330 投与の方が変動が少なかった (Fig. 8). 他のアミノ酸は、エレンタール投与時のフェニルアラニン (Phe) を除いて、20%以内の増減であり、大きな変動はなかったといえる。

2) 尿分析による栄養評価の比較

症例15, 16, 18, 19の4例において、(クレアチニン窒素/総窒素)×摂取窒素量を症例別に比較した (Fig. 9). この値は、それぞれ、維持カロリー投与期間中の平均値を示し、いずれの症例においても、T-330投与時の値が、エレンタール投与時よりも高値であった。なお、crossover 1日目は、前薬剤の影響を考慮し、平均値よりはずした。各症例とも投与の順に値を示したが、T-330 投与が後になった症例18, 19で差がより大きく、術後の状態が後になるほど改善されたためと考えられる。

副作用

一般臨床使用14例中3例に軽度の下痢がみられたのみで、この3例についても投与を中止するに至らず、特別な処置をすることなく継続したところ軽快した。

しかも、比較試験では、エレンタールの投与量が十分に終った症例でも T-330 は予定量は増量でき、明らかに下痢はエレンタールより少なかった。

有用性

栄養改善度、概括安全度、使い易さの3点について評価し、それに基づいて主治医の判断にて、有用性を繼

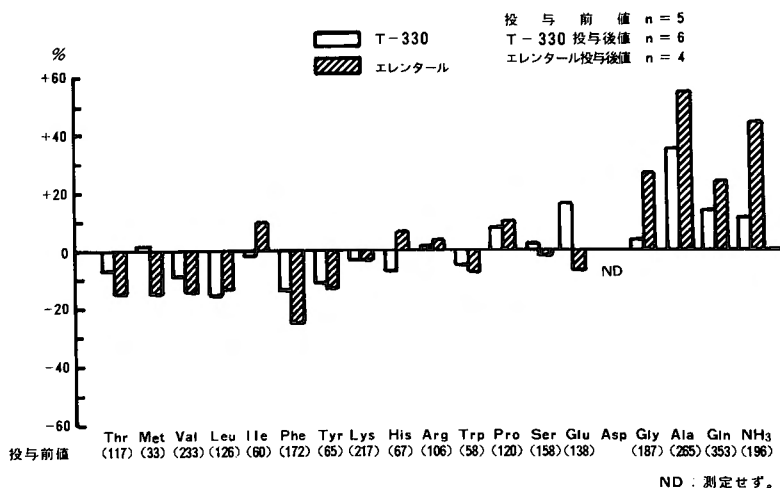


Fig. 8. T-330 とエレンタールとの crossover 比較試験における血清アミノ酸の投与前値に対する変動率

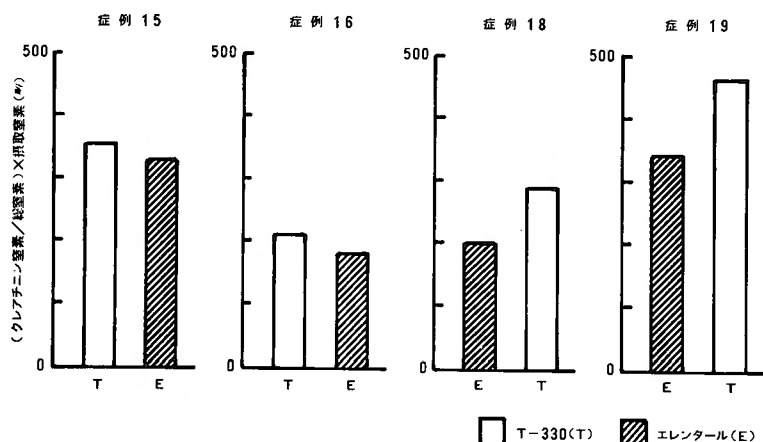


Fig. 9. 尿分析による栄養評価
(クレアチン窒素/総窒素)×摂取窒素 (mg) 値

合判定した結果は、先の Table 5 に示した。

考 察

術前、術後の低栄養状態に対する積極的な栄養補給の必要性は、いまさら論じるまでもないが、このような際の栄養補給法としては主に静脈栄養法と経腸栄養法がある。静脈栄養法では、強制的に高カロリーを投与することができるが、手技が煩雑であり、重篤な合併症を併発する危険性も皆無ではないなどの理由で、さらに生理的な経腸栄養法が用いられる症例が徐々に増えてきている。

経腸栄養の目的に用いられる市販の製剤は、その窒素源から、大きく2つに分類される。

1つは、カゼインやアルブミンなどのタンパクを窒素源に用いた半消化態の経腸栄養剤と呼ばれるもので、他の1つは結晶アミノ酸を窒素源としている、いわゆる elemental diet である。

特に、elemental diet の適応として、術前、術後はもちろん、消化吸収不全など全身状態が悪い、より重症例に使用される傾向にある。Elemental diet の場合、このような適応が挙げられるのは、アミノ酸が腸管におけるタンパク質の最終消化産物で、最も吸収のよい形態であると信じられてきたからである。

しかし、1960年に Newey らがペプチド段階での吸収の可能性を示し¹⁶⁾、その後 Adibi, Mattew らが、ジペプチドやトリペプチドは同一組成の結晶アミノ酸混合物より速く、しかも、バランスよく吸収されることを報告した^{1,12,13)}。その後も低分子ペプチドの吸収に

関して、多くの報告が続いており^{5,22)}、我々もラットを用いた動物実験でこれらのことを確認している⁸⁾。

現在の低分子ペプチド吸収に関する知見をまとめてみると以下ようになる。

① 同一組成のアミノ酸とジペプチドあるいはトリペプチドを比較すると、吸収速度はペプチドの方が速い。

② アミノ酸とペプチドの吸収経路は別である。

③ アミノ酸ではアミノ酸の間で拮抗による吸収阻害がみられるが、ペプチドの場合にはこれが少なく、バランスよく吸収される。

このような特性をもった低分子ペプチドを経腸栄養剤の窒素源に用いることは、有用であるとの考えから開発されたものが T-330 である。

今回、この T-330 を胃切除術後など中等度の手術侵襲を受けた症例に投与して臨床効果の検討を行った結果、T-330 の投与は、この種の経腸栄養剤での主たる副作用がある下痢の発生頻度も少なく、その投与により全身状態は改善し、血清総タンパク、アルブミンは殆どどの症例で上昇し、特に血清総タンパクは投与前に比べて有意に上昇し、術前の値に復すことを明らかにした。術後早期には血漿製剤の投与などが行われることが多いが、術後の異化期の回復に、本剤の投与により、かなりの臨床効果を期待できよう。

T-330 単独使用例における血清アミノグラムでは、アラニンが T-330 投与後上昇している他は投与前後でパターンの変化はなかった。アラニンが上昇傾向にあるのは、投与された窒素源がよく吸収され、侵襲後

の回復期のタンパク代謝に十分に利用されたためと考えられる。

経腸栄養剤のものに含まれるアミノ酸量は、T-330が100 kcal あたり 30.2 m mole であり、エレンタールは34.2 m mole であるが、そのアミノ酸分画では必須アミノ酸には両剤間に差はなく、他のアミノ酸では特に溶解性が極めて悪いチロシン (Tyr) がエレンタールで少ない他、セリン (Ser)、グルタミン酸 (Glu) + グルタミン (Gln)、アスパラギン酸 (Asp) + アスパラギン (Asn)、グリシン (Gly)、アラニン (Ala) の含有量が異なる。

本来、血清アミノグラムの比較としては、正常範囲からの逸脱を検討すべきであるが、術後の状態では、正常範囲を規定し難いため、投与前の値を基準値として、両薬剤投与後の各血清アミノ酸濃度の変動割合を比較した。

各血清アミノ酸の変動は、Fig. 10 の右に示した。Gly, Ala, Gln, アンモニア (NH₃) が、エレンタール投与により著しく変動することが指摘でき、これらのア

ミノ酸は、末梢組織、特に筋肉で代謝された分岐鎖アミノ酸等のアミノ基のキャリアーとされており^{3,17)}尿分析より求めた栄養評価の結果とも併せ、末梢組織でのアミノ酸分解が T-330 投与時にはよく抑制されており、窒素の利用率が改善されていることを示唆している。

術後の窒素代謝に関する栄養指標として、窒素出納をみるのが一般的であるが、術後の病態では、特にエレンタール投与時に下痢を起こして尿量が不正確になると同時に、下痢によって失われる窒素量がかなりあると推測され、窒素出納による評価が非常に困難となる。そこで、我々は、尿分析によるタンパク質の栄養評価の指標として、窒素の体内保留率を間接的に表わす下記の計算式を用いて比較している。

(クレアチニン窒素/総窒素) × 摂取窒素量

すなわち、この指標は、尿中成分よりタンパク質の栄養価を求める指標として Murlin¹⁴⁾ らの提唱した (尿中クレアチニン排泄量/尿中総窒素排泄量) の値に、窒素投与量の違いを、摂取窒素量を乗ずることにより補正すること⁷⁾により導かれたものである。この式では分子と分母に尿量が掛けられているため、尿量を消去でき、尿量を見捨てる利点があるので、尿量が不明確な場合や、尿の全量を集められなかった場合にも算出できる。

T-330 単独投与試験時のタンパク代謝の変化をみるために、このクレアチニン窒素/尿素窒素・比を求めた結果では、投与により上昇し、3日目より一定値を示し、術後の異化期が短く、早期に定常状態に移るといえる。

一方、T-330 とエレンタールの crossover 比較試験における尿中の (クレアチニン窒素/総窒素) × 摂取窒素量の成績でも、T-330 投与時は、明らかにエレンタール投与時よりも良好であるといえ、小腸広範囲切除モデルにおける低分子ペプチド食投与群の NPU が 45% と、アミノ酸混合物食投与群よりも高かった¹⁰⁾ と同じ傾向を示した。

なお、T-330 投与全症例 23 例中、下痢は 3 例 (13%) であり、全国集計 185 例中 13 例 (7.0%) よりも多いが、投与を中止したものはなかった。

以上の臨床成績から、T-330 は、術後早期あるいは経口摂取不能時など積極的な栄養補給が必要な時期に安全に用いることができ、しかも、栄養状態の改善に有効な経腸栄養剤であるといえる。

同じようなペプチドを窒素源とした elemental diet

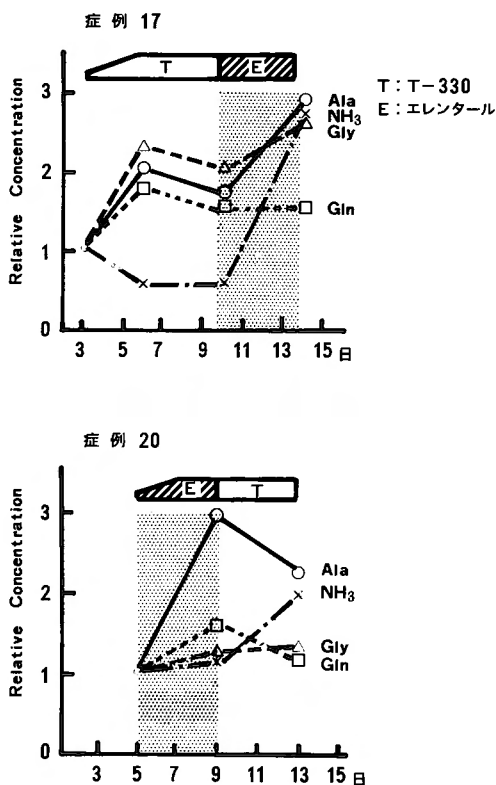


Fig. 10. 症例別にみた血清アミノ酸の変動

はアメリカでも試作されており, MJ 7041 (Mead Johnson) を, 結晶アミノ酸混合物の elemental diet (Vivonex HN) と比較した Smith によれば, アミノ酸製剤による体重増加は, 細胞外液と脂肪によるもので, 体内窒素蓄積によるものではなく, むしろ, 尿中, 血中尿素窒素に変化して行く割合が高く, これに対して, タンパク水解物では, アミノ酸製剤の16倍も窒素保有率が高いという²⁴⁾.

このように, 低分子ペプチドが結晶アミノ酸混合物より優れていることより, 窒素源としてタンパク水解物から得られたペプチドを利用しようとする動きが再び盛んになってきたが, 問題がないわけではない。

すなわち, 単なるタンパク水解物は, 大きさも種類も異なる雑多なペプチドの混合物であり, 従来の製品がそうであったように, かえって, ペプチドの吸収速度を遅らせる原因の1つともなっており, さらに, かなりの量の遊離アミノ酸を含んでいることがまたペプチドの吸収を障害することが知られており²⁾, それを避けるためには, 純粋の結晶形のジペプチドとトリペプチドの混合物を用いねばならない。しかし, それらの入手は現在, 市販品としては不可能であり, 次善のものとして, ジペプチドとトリペプチドが70%と主成分にしたといえる T-330 が開発されたわけである。

したがって, T-330 には, まだテトラペプチド以上のオリゴペプチドが15%, 遊離アミノ酸が10%含まれており, 将来はさらにそれらの含有率を低下させる努力が必要であり, それによって, 低分子ペプチドを窒素源とした経腸栄養剤の利点がさらに明白になると期待される。

結 語

低分子ペプチドを窒素源とする経腸栄養剤 T-330 を, 胃切除術後など中等度侵襲の, あるいは経口摂取不能の計14例に用いた結果, 下痢などの副作用の発生は従来のものに比し比較的少なく, 諸種の臨床検査値も正常範囲内に保たれた。全身状態は改善され, 血清総タンパク, アルブミンは上昇した。血清アミノグラムの変化および尿分析から, 体タンパク代謝の状態が向上していることと推察された。

以上のことより, T-330 は低栄養状態にある症例に対して用いる場合に, 好適な経腸栄養剤の1つであり, その臨床応用は elemental diet であるエレンタールとの crossover 法による比較試験の結果からも, それに勝るとも劣らない栄養改善効果が得られることを明ら

かにした。

文 献

- 1) Adibi SA, Philips E: Evidence for greater absorption of amino acid from peptide rather than from free form by human intestine. *Clin Rev* **16**: 146, 1968.
- 2) Adibi SA: Amino acid and peptide absorption in human intestine: Implication for enteral nutrition in Blackburn G.L. et al ed; *Amino acids* p. 255, John Whight PSG Inc. Boston 1983.
- 3) Felig P: The glucose alanine cycle *Metabolism* **22**: 179, 1973.
- 4) 早坂 晃, 福井四郎, 他: 経腸栄養剤 S-185 の多施設による臨床試験成績。基礎と臨床 **16**: 5415-5425, 1982.
- 5) 堀部和夫, 真島吉也, 他: エレメンタルダイエットの窒素源の吸収に関する研究。外科と代謝・栄養 **16**: 337-338, 1982.
- 6) 木本誠二編: 現代外科学大系11巻 中山書店 P. 83, 1974.
- 7) 桐山修八, 他: アミノ酸混合物中のトリプトファン含量と尿中窒素成分の比。栄養と食糧 **14**: 12, 1961.
- 8) 小林展章, 谷村 弘, 他: Small peptide mixture の経腸栄養剤としての有用性について。JJPEN 増刊: 12-13, 1982.
- 9) 小林展章, 谷村 弘, 他: 非経口栄養法。診断と治療 **71**, 404-408, 1983.
- 10) 小林展章, 谷村 弘, 他: 低分子ペプチド経腸栄養剤の栄養評価に関する基礎的・臨床的研究 (I), 小腸広範囲切除術後状態への応用。日外宝 **53**, 125-132, 1984.
- 11) 久保宏隆: 病態ならびに手術とビタミン。臨床栄養 **61**: 238, 1982.
- 12) Matthews DM, Craft IL, et al: Absorption of glycine and glycine peptide from small intestine of rat. *Clin. Sci.* **35**: 415-424, 1968.
- 13) Matthews DM: Intestinal absorption of peptides. *Physiol. Rev.* **55**: 537-608, 1975.
- 14) Murlin JR, Hayes AD: Correlation between the biological value of protein and the percentage of creatinine N in the urine. *J. Nutr.* **51**: 149-161, 1953.
- 15) 武藤輝一: E-0651 の多施設による臨床試験成績。診療と新薬 **18**: 873-884, 1981.
- 16) Newey H, Smyth DH: Intracellular hydrolysis of dipeptide during intestinal absorption. *J. Physiol.* **152**: 367-380, 1960.
- 17) Odyssey R, Khairallah EA, et al: Origin and possible significance of alanine production by skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* **249**: 7623-7629, 1974.
- 18) 小越章平, 確井貞仁, 他: Elemental diet による

- hyperalimentation (I). 新製品の開発について. 外科 **40** : 913-915, 1978.
- 19) O'Neil JA, Caldwell MD, et al: Essential fatty acid deficiency in surgical patients. *Ann. Surg.* **185**: 535-542, 1977.
 - 20) Ryan JA Jr: Complication of total parenteral nutrition.: *Total parenteral nutrition*, ed. Fisher, JE. p. 55 Little, Brown and Company, Boston 1976.
 - 21) Sauberlich HE, Dowdy RP, et al: Laboratory tests for the assessment of nutritional status. CRC critical review in clinical laboratory science. Volume 4 p. 215, 1973.
 - 22) Silk DBA, Marrs TC, et al: Absorption of amino acids from an amino acid mixture simulating casein and a tryptic hydrolysate of casein in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* **45**: 715-719, 1973.
 - 23) Silk DBA, Fairclough PD, et al: Use of peptide rather than free amino acid nitrogen source in chemically defined "Elemental" diets. *JPEN* **4**: 548-553, 1980.
 - 24) Smith JL, Artege C, et al: Increased ureagenesis impaired nitrogen use during infusion of a synthetic amino acid formula. *N. Engl. J. Med.* **306**: 1013-1018, 1982.
 - 25) 谷村 弘, 佐藤友信, 他: 脂肪代謝からみた Elemental diet の問題点. 外科治療 **44** : 413-420, 1981.
 - 26) 谷村 弘, 小林展章, 他: 経腸栄養剤 Clinimeal の臨床的研究. 診療と新薬 **19**, 3360-3365, 1982.
 - 27) 山本政勝, 田中大平, 他: 経口, 経管栄養剤エンシュア・リキッドの臨床試験. 臨床と研究 **60**, 2436-2440, 1983.
 - 28) 渡辺 寛, 加藤抱一: 開胸・開腹消化器手術後の経腸栄養法と新しく開発した濃厚流動食 MA-3 の特性. *JJPEN* **2** : 461-469, 1981.